



PCT/FR00/00803

REC'D 26 APR 2000

WIPO PCT

EJV

# BREVET D'INVENTION

**CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **01 FEV. 2000**

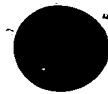
Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS Cédex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 59 30



**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Réservé à l'INPI

<p>DATE DE REMISE DES PIÈCES <b>31.MAR1999</b></p> <p>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL <b>99 04 033 -</b></p> <p>DÉPARTEMENT DE DÉPÔT <b>AS</b></p> <p>DATE DE DÉPÔT <b>31 MARS 1999</b></p>	<p><b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b></p> <p><b>CABINET REGIMBEAU</b> <b>26, Avenue Kléber</b> <b>75116 PARIS</b></p>
<p><b>2 DEMANDE</b> Nature du titre de propriété industrielle</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> demande divisionnaire</p> <p><input type="checkbox"/> certificat d'utilité <input type="checkbox"/> transformation d'une demande de brevet européen</p> <p style="text-align: center;">demande initiale</p> <p><input type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> certificat d'utilité n°</p> <p>Établissement du rapport de recherche <input type="checkbox"/> différé <input checked="" type="checkbox"/> immédiat</p> <p>Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>Titre de l'invention (200 caractères maximum)</p> <p><b>Composition ou structure microporeuse expansée isotrope à dissolution rapide à usage pharmaceutique, vétérinaire, diététique, alimentaire ou cosmétique et son procédé d'obtention</b></p>	<p>n° du pouvoir permanent <b>236646 D17158 PR</b> références du correspondant <b>01 45 00 92 02</b> téléphone</p> <p>date</p>
<p><b>3 DEMANDEUR (S)</b> n° SIREN . . . . . code APE-NAF . . . . .</p> <p>Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination</p> <p><b>PIERRE FABRE MEDICAMENT</b></p> <p>Nationalité (s) <b>Française</b></p> <p>Adresse (s) complète (s)</p> <p><b>45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE</b></p>	<p>Forme juridique</p> <p><b>SOCIÉTÉ ANONYME</b></p> <p>Pays</p> <p><b>FR</b></p>
<p>En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre <input type="checkbox"/></p>	
<p><b>4 INVENTEUR (S)</b> Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée</p>	
<p><b>5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b> <input type="checkbox"/> requise pour la 1ère fois <input type="checkbox"/> requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission</p>	
<p><b>6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE</b></p> <p>pays d'origine . . . . . numéro . . . . . date de dépôt . . . . . nature de la demande . . . . .</p>	
<p><b>7 DIVISIONS</b> antérieures à la présente demande n° . . . . . date . . . . . n° . . . . . date . . . . .</p>	
<p><b>8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (nom et qualité du signataire)</p> <p><i>[Signature]</i> <b>92-1001</b></p>	<p>SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI</p> <p><i>[Signature]</i></p>

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

*2*

DEPARTEMENT DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg

75800 Paris Cédex 08

Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

*904033*

TITRE DE L'INVENTION :

**Composition ou structure microporeuse expansée isotrope à dissolution rapide à usage pharmaceutique, vétérinaire, diététique, alimentaire ou cosmétique et son procédé d'obtention**

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

**PIERRE FABRE MEDICAMENT**  
**45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE**

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

**GOUTAY Eric**  
**36, les côteaux de Marrast**  
**31650 Lauzerville, FR**

**LACHAMP Laurence**  
**27 Mail d'Allagnat**  
**63000 Clermont-Ferrand, FR**

**FRANCES Jacques**  
**12, rue Sainte Lucie**  
**31300 Toulouse, FR**

**BOUGARET Joël**  
**Rue de la Mairie**  
**31570 Lanta, FR**

**PAILLARD Bruno**  
**3, rue Alexis Carrel**  
**63000 Clermont Ferrand, FR**

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

**31 mars 1999**

**CABINET REGIMBEAU**

*[Signature]*

*92-1001*

# DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDEICATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
6,18			X	07-10-99	12 OCT. 1999 L A

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention «R.M.» (revendications modifiées).

L'invention concerne de nouvelles compositions microporeuses homogènes à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique à délitement rapide, voire instantané, destinées à la voie orale ou à être appliquées au contact de muqueuses et leur procédé d'obtention.

- 5 Les compositions solides à délitement rapide ou instantané pour la voie orale ont depuis très longtemps intéressé le formulateur mais également le praticien et le patient qui trouvèrent auprès de ces dernières, des caractéristiques intéressantes en terme d'observance. Concernant les sujets très jeunes ou âgés chez qui la déglutition des formes solides posent problème, les compositions telles que  
10 présentées dans la présente invention apportent un réel avantage car elles peuvent être prises soit dans un verre d'eau ou soit directement sous la langue ou elles se délitent instantanément.

De part ces caractéristiques, les compositions faisant l'objet de l'invention représentent la solution idéale pour un traitement ambulatoire.

- 15 De plus, elles répondent favorablement à l'association inconsciente faite par le patient entre rapidité de dissolution ou de délitement de la composition et rapidité d'action de la molécule, notamment pour les antalgiques, les antinauséeux, les anti-ulcéreux, les antiasthmiques et les anti-angineux. Cette association inconsciente pouvant dans quelques cas améliorer l'efficacité de la molécule.

- 20 On entend par forme à délitement rapide des formes galéniques dont le délitement reste inférieur à 15 minutes en accord avec la monographie comprimés (Compressi) de la pharmacopée française ou européenne.

- Dans le domaine de la pharmacie plusieurs formulations à délitement rapide sont déjà utilisées. Les comprimés ou granulés effervescents permettent le  
25 délitement en moins de 5 minutes par la mise en solution ou la dispersion rapide de la molécule grâce à un dégagement de gaz carbonique contrôlé et obtenu à partir d'une réaction chimique acide - base.

- Cette technologie, très utilisée aujourd'hui et décrite dans de nombreux brevets (EP 673 644 ; EP 369 228 ; FR 2 552 308), reste maîtrisée au niveau  
30 industriel par peu de sociétés. En effet, cette technique nécessite un savoir-faire important dans la conduite de l'étape de granulation humide, mais également un environnement à humidité contrôlée très coûteux à entretenir.

De plus, la taille et l'effervescence importantes de la forme, ne permettent pas d'utiliser ces comprimés effervescents conventionnels, dans la cavité buccale ou en l'absence d'eau.

Ce problème a été résolu dans les nouvelles formulations appelées micro-  
5 effervescentes qui ont fait l'objet du brevet américain récent US 5 178 878.

Les comprimés ou granulés hydrodispersibles constituent des formes à délitement rapide dont la propriété repose essentiellement sur l'emploi de composés appelés superdélitants. Au contact de l'eau, ces derniers produisent, par leur pouvoir gonflant très important, « l'explosion » de la masse comprimée ou granulaire.

10 De nombreux brevets décrivent ce type de formes galéniques (FR 95/00947, EP 0 347 767, EP 0 716 852 et EP 0 361 354) et la grande majorité utilise les composés suivants : glycolate d'amidon, cellulose microcristalline, carboxyméthylcellulose et polyvinylpyrrolidone réticulées.

Quelques auteurs emploient des délitants moins communs tels que les  
15 argiles type smectite ou actapulgite (WO 92/13527), ou les gommes et plus particulièrement la gomme guar (EP 0 273 005).

Comme pour les comprimés effervescents, ces formes sont très difficilement utilisables sans eau et donc mal adaptées à une utilisation buccale ou sublinguale ambulatoire. Il est également nécessaire, dans de très nombreux cas, d'augmenter le  
20 volume et ainsi le poids du comprimé afin d'avoir une surface spécifique compatible avec un délitement rapide.

La formulation de ce type de comprimés qui peut paraître simple à première vue, est en fait assez complexe et repose sur un compromis entre la dureté et le délitement qu'il faut optimiser au mieux, en fonction de la nature physico-chimique  
25 et du taux de principe actif.

Dernièrement, le brevet EP 764 019 décrit la mise au point à partir de sucres amorphisés par filage, des formes à délitement rapide par un procédé minimisant la phase de compression (compaction par compressodoseur). Compte tenu de la faible dureté des compacts, la société détentrice de cette nouvelle forme, a dû résoudre  
30 l'étape de mise en conditionnement (type blister) par l'adaptation de procédés peu compatibles avec des cadences industrielles.

De plus, les technologies comprimés effervescents et hydrodispersibles reposent sur des procédés discontinus incluant une phase de compression d'un ou de mélange(s) pulvérulent(s).

5 Cela entraîne nécessairement une faible cadence de production par rapport à un procédé en continu et, par conséquence, une augmentation du prix de revient.

Parallèlement, aux deux formes de comprimés précédentes, il existe dans le domaine de la pharmacie des formes unitaires solides fabriquées par lyophilisation appelées lyophilisats oraux.

10 Cette technologie de lyophilisation est connue depuis des années (FR 2 403 078) et utilisée pour conserver et administrer les molécules sensibles au plan physico-chimique.

Cette technologie lourde et coûteuse dont la durée de lyophilisation au niveau industriel est proche de 24 heures, dont la consommation énergétique est élevée (5 kW/h par kg d'eau) ne permet par opposition à la présente invention,  
15 d'être appliquée pour des raisons économiques à tous les produits.

Cependant, par l'emploi d'excipients judicieusement choisis, la lyophilisation permet d'aboutir à des formes présentant des délitements rapides soit au contact d'un volume convenable d'eau ou après mise au contact de la salive.

20 De nombreux documents récents décrivent ce type de formes galéniques (GB 2 111 423, US 5 039 540, US 5 120 549, WO 94 14422 et EP 651 997, EP 399 902).

Avantageusement, ces lyophilisats sont adaptés à une utilisation buccale et sublinguale ambulatoire. En revanche, lors de la mise au contact de la muqueuse buccale, les poudres solides utilisées dans la formulation confèrent une désagréable  
25 sensation granuleuse nettement perceptible. De plus, quelles que soient les formes à délitement rapide utilisées, leur mode de préparation délicat et peu flexible ne permet pas d'adapter la vitesse de délitement selon la nécessité d'utilisation.

L'objet de la présente invention est de proposer de nouvelles compositions et leur procédé d'obtention tel que décrit ci-après et illustré dans les exemples,  
30 permettant d'obtenir des temps de délitement égaux, voire inférieurs aux lyophilisats oraux. Comme ces derniers, la nouvelle forme pourra être dissoute, soit avec un volume d'eau adapté, soit directement dans la bouche ou au contact des muqueuses.



En revanche, les compositions selon l'invention grâce à leur formulation et leur procédé d'obtention en continu comportant une phase de mélange des composants, d'extrusion ou injection de la composition pâteuse dans un blister, puis une phase de séchage-formage (ou mise en forme) micro-ondes sous vide en continu, présentent une texture totalement différente où les particules solides solubilisées à un moment du procédé, ne sont plus perceptibles lors de la mise au contact de la muqueuse buccale. De plus, le procédé d'obtention en continu au niveau pilote ou industriel permet par son adaptabilité (temps fonction du volume) et sa moindre consommation énergétique d'être beaucoup moins onéreux que le procédé de lyophilisation

La composition selon l'invention à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique et à dissolution rapide en milieu aqueux ou au contact des muqueuses comprend 1 % à 50 % en poids d'un ou plusieurs principe(s) actif(s), 50 % à 99 % en poids d'un support comprenant un ou plusieurs polymères, éventuellement un ou plusieurs diluant(s) et éventuellement un ou plusieurs additif(s), notamment arôme ou colorant, ladite composition étant caractérisée en ce qu'elle présente une structure expansée microporeuse isotrope à dissolution rapide et les polymères étant choisis dans le groupe constitué par les polymères d'origine végétale, éventuellement en combinaison avec les polymères d'origine animale ou les polymères de synthèse, et ledit support étant tel que le ou les polymère(s) liants sont présents dans la composition dans une proportion supérieure ou égale à 1% (p/p) et plus particulièrement comprise entre 6 % et 98 % (p/p).

La composition présente une structure poreuse, notamment une masse volumique inférieure à  $0.9 \text{ g/cm}^3$ .

Un test de délitement approprié car illustrant le comportement en délitement des compositions consiste à placer la composition dans un bécher contenant 100 ml d'eau dont la température est comprise entre 15 et 25 °C. Le temps nécessaire pour que la totalité de la forme soit dissoute est noté.

D'autres part, la méthode USPXXIII appareil n° 2 dit appareil à palettes employant comme milieu de dissolution de l'eau distillée à 37 °C et une vitesse de rotation des palettes de 50 RPM a été utilisée comme test de dissolution in vitro.

Dans le cas de forme dite expansée, le taux d'expansion se réfère au rapport de volume des compositions après séchage-formage (ou mise en forme) par rapport au volume avant séchage.

5 Ce changement de volume s'accompagnant aussi d'une variation de la masse volumique.

Cette nouvelle forme pharmaceutique, vétérinaire, diététique, alimentaire ou cosmétique dont l'expansion, homogène et contrôlée du polymère grâce aux conditions opératoires de la phase de séchage-formage (ou mise en forme) micro-ondes sous vide permet d'obtenir une structure poreuse isotrope conférant alors une  
10 vitesse de délitement dans l'eau ou la cavité buccale ou au contact des muqueuses, pouvant aller de quelques secondes à plusieurs minutes selon la nécessité d'utilisation.

L'originalité de cette invention repose également sur le choix du ou des polymères, du ou des diluants utilisés pour la constitution du réseau matriciel de la  
15 forme mais également sur le procédé d'obtention qui permet d'obtenir en continu dans un temps inférieur à 1 heure préférentiellement inférieur à 30 minutes des formes dont on peut moduler la porosité et la forme durant la phase de séchage-formage (ou mise en forme) par micro-ondes sous vides en continu.

Parmi les principes actifs convenant pour réaliser la composition selon  
20 l'invention, on cite à titre indicatif et non limitatif les principes actifs choisis dans le groupe constitué par les médicaments ou les additifs alimentaires.

Les principes actifs utilisés présentent une solubilité très différente tels que le Milnacipran (solubilité aqueuse égale à 800 g/l), le piroxicam et la dompéridone (solubilité aqueuse inférieure à 100 mg/l) ou le phloroglucinol (solubilité aqueuse  
25 voisine de 30 g/l).

On cite également à titre non limitatif, comme analgésiques anti-migraineux, les dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine, méthysergide) ou les antagonistes de la sérotonine (cyproheptadine, pizotifène, oxétérone). Comme analgésiques antipyrétiques et/ou anti-inflammatoires dérivés des arylcarboxyliques  
30 on cite l'acide salicylique, l'acide acétylsalicylique, l'acide méfénamique. Comme analgésique antipyrétiques et/ou anti-inflammatoires dérivés des acides arylalcanoïques, on cite le diclofenac, l'indométacine et comme dérivés analgésiques antipyrétiques et/ou anti-inflammatoires des acides énoliques, on cite

la phénylbutazone et le ténoxicam. Comme anesthésiques locaux, on cite la lidocaïne et la tétracaïne. Comme anti-angineux on cite l'isosorbide 5-mononitrate, la molsidomine. Comme antispasmodiques anti-cholinergiques, on cite la métoclopramide, le lopéramide, la mébévérine, la papavérine, la trimébutine.

5 Comme anti-sécrétoires, on cite la cimétidine, la ranitidine. Comme myorelaxants, on cite le diazépam, le progabide, le dantrolène, le méphénésine, le baclofène, les antiulcéreux (au sens large), les antihypertenseurs, les inhibiteurs enzyme de conversion, les antagonistes angiotensine II, les antagonistes du calcium  $\beta$ -bloquants, les vasodilatateurs périphériques centraux, les vasodilatateurs

10 coronariens, les antiaritmiques, les antiagrégants plaquettaires, les antibiotiques, les corticoïdes oraux, les antimigraineux, les antipsychotiques, les hypnotiques et sédatifs.

Le polymère selon l'invention, doit répondre à deux conditions souvent contradictoires, à savoir d'une part son caractère liant lui permettant d'être extrudé

15 ou injecté puis mis en forme et, d'autre part sa capacité de délitement instantané après avoir été soumis au procédé de séchage-formage (ou mise en forme).

Les propriétés physico-chimiques, la concentration particulière peu élevée pour des formes à délitement rapide du ou des polymères matriciels ainsi que les conditions de séchage-formage (ou mise en forme) sont des critères importants car

20 ils influencent fortement la porosité et la mise en forme par expansion de la forme et donc la vitesse de délitement, imposant donc un choix rigoureux de ces polymères au plan de la structure chimique et de la masse moléculaire mais également, un contrôle précis des paramètres de vides et d'énergie thermique utilisés, pour la mise en œuvre de l'invention.

25 En effet, certains polymères, par leur caractère hydrophobe trop accentué, ne pourront convenir car quelle que soit leur masse moléculaire, ils ne pourront être dispersés et formulés en milieu aqueux dans une gamme de viscosité permettant leur répartition par injection ou extrusion. D'autres polymères hydrophiles de poids moléculaire trop élevé ou trop sensible à une élévation de température ne permettent

30 pas non plus d'atteindre l'objectif selon l'invention.

A l'inverse le mauvais contrôle des conditions opératoires de séchage-formage (ou mise en forme) (vide, énergie thermique, durée) conduit selon la

formulation à des formes non poreuses ou de porosité hétérogène ou à des structures trop expansées incompatibles avec l'utilisation selon l'invention.

Ces critères varieront selon le type de polymères ou l'association de polymères choisis.

- 5 Néanmoins, on a constaté en général que le polymère hydrophile devait se trouver dans un intervalle de masse moléculaire moyenne entre environ 1 000 et 2 000 000 Da étant entendu que pour chaque polymère un sous-intervalle de masse moléculaire pourra être aisément déterminé par l'homme du métier, notamment par les tests de délitement indiqués ci-dessus.
- 10 Parmi ces polymères, on cite notamment les polysaccharides d'origine végétale obtenus par hydrolyse chimique ou enzymatique à partir des amidons natifs. Parmi les polysaccharides d'origine végétale obtenus par hydrolyse chimique ou enzymatique à partir de l'amidon natif, on cite notamment ceux qui répondent à la définition de maltodextrine ou de sirop de glucose. De préférence, le polymère
- 15 d'origine végétale de type polysaccharide obtenu par hydrolyse chimique ou enzymatique est choisi parmi les maltodextrines ou sirops de glucose de degrés dextrose équivalent (DE) compris entre 3 et 50 et préférentiellement entre 6 et 34 ou leurs mélanges.

- On cite également les polysaccharides d'origine végétale modifiés chimiquement. Par amidon modifié chimiquement, on entend le glycolate sodique
- 20 d'amidon. Parmi les polymères hydrophiles on citera également les polymères chimiquement modifiés issus de la cellulose, les alkylcelluloses tels que l'hydroxypropyl cellulose (HPC), l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), l'hydroxyethylcellulose, la carboxyméthylcellulose sodique (CMCNa) basse ou
- 25 moyenne viscosité.

On cite aussi les polymères de type gomme. Comme polymère de type gomme, on cite le guar, la gomme arabique, la gomme xanthane, la pectine et les alginates ou leurs mélanges.

- Parmi les polymères de synthèse, on cite les polyéthylène glycols (PEG), la
- 30 polyvinylpyrrolidone (PVP).

Parmi les polymères d'origine animale, on cite les protéines telles que la gélatine, le collagène, les caséinates sodiques, l'acide chondroïtique sulfate et leurs hydrolysats, les chitosans et leurs dérivés d'hydrolyse solubles ou leurs mélanges.

Les mélanges de ces différents polymères dans les proportions appropriées sont également envisagés. En effet, par exemple dans le cas d'un mélange maltodextrine/PVP, il y a formation de structures microporeuses très solubles.

De préférence, le ou lesdits polymères sont présents dans la formulation à un  
 5 pourcentage compatible avec une viscosité comprise entre 100 mPa.s et 100 000 mPa.s, de préférence entre 100 et 50 000 mPa.s.

Parmi les diluants on cite le mannitol, le saccharose, le lactose, le fructose, le sorbitol, le xylitol, le maltitol et le phosphate dicalcique dihydraté.

La composition selon l'invention peut comprendre jusqu'à 10 % d'additifs.  
 10 Ces additifs sont notamment choisis dans le groupe constitué par les plastifiants, les arômes, les colorants, les opacifiants.

De préférence, la composition à usage pharmaceutique ou alimentaire selon l'invention présente un temps de délitement compris entre 1 seconde et 10 minutes, de préférence inférieur à 1 minute, avantageusement inférieur à 30 secondes, lors de  
 15 la prise par le patient que ce soit en présence d'un volume adapté d'eau ou au contact direct de la muqueuse buccale ou toute autre muqueuse sur laquelle est appliquée la forme expansée microporeuse.

On peut également selon une variante avantageuse caractériser la composition par sa masse volumique, de préférence comprise entre 0,1 et 0,9 g/cm<sup>3</sup>,  
 20 avantageusement entre 0,2 et 0,7 g/cm<sup>3</sup>.

En outre, la composition selon l'invention est telle que le ou les principe(s) actif(s) dans la matrice microporeuse ou poreuse expansée sont à l'état dissous, dispersé(s) ou sous formes pelliculées.

Selon un mode de réalisation avantageux le conditionnement final est du  
 25 polypropylène ou du polytétrafluoroéthylène (Téflon®).

L'invention concerne également un procédé de préparation des compositions selon l'invention comprenant le mélange du principe actif, des diluants et polymères et des additifs puis l'extrusion, ou l'injection directe dans un moule ou blister selon la viscosité de la formulation, ce moule ou blister et le procédé de séchage  
 30 permettent de donner la forme finale à la composition.

Cette composition dite compacte est soumise à un traitement diélectrique continu micro-ondes sous vide instantané, assurant à la fois et de façon optimale, le séchage de la forme et la création de porosité et la mise en forme (ou formage) tout

en évitant d'atteindre des niveaux thermiques trop élevés pouvant induire une dégradation du principe actif.

La composition est ensuite récupérée et conditionnée de préférence dans le cadre d'un procédé en continu.

- 5 Selon un procédé général de mise en œuvre, le procédé de préparation d'une composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, à délitement rapide l'invention est caractérisé en ce que l'on homogénéise une formulation pâteuse comprenant un ou plusieurs principes actifs, un ou plusieurs polymères, un ou plusieurs diluants et éventuellement un ou  
10 plusieurs additifs, on l'injecte dans un blister, puis en ce que l'on sèche-expanse et moule la forme par un procédé de type micro-ondes sous-vide, pour donner naissance à une structure microporeuse expansée isotrope, notamment de masse volumique inférieure à  $0,9 \text{ g/cm}^3$ .

- De préférence le procédé de préparation d'une composition à usage  
15 pharmaceutique ou alimentaire à délitement rapide est caractérisé en ce que le séchage-formage (ou mise en forme) et contrôle de la porosité se déroulent au cours d'une opération simultanée et est tel que le niveau de vide utilisé est compris de 30 à  $700 \cdot 10^2 \text{ Pa}$  et préférentiellement compris entre 60 et  $500 \cdot 10^2 \text{ Pa}$  (30 à 700 mbar et préférentiellement compris entre 60 et 500 mbar) pour donner naissance à une  
20 structure microporeuse expansée isotrope de forme régulière, notamment de masse volumique inférieure à  $0,9 \text{ g/cm}^3$ .

- Avantageusement, le procédé de préparation d'une composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse à délitement rapide est caractérisé en ce que la formulation pâteuse obtenue par  
25 homogénéisation présente une viscosité comprise entre 100 mPa.s et 100 000 mPa.s, préférentiellement entre 100 et 50 000 mPa.s, puis injection ou extrusion de cette masse dans un blister qui peut être avantageusement le conditionnement final. De préférence, les températures pendant la phase de séchage et mise en forme sont comprises entre  $25^\circ\text{C}$  et  $80^\circ\text{C}$  évitant de ce fait la dégradation des principes actifs  
30 thermolabiles.

La durée de l'opération de séchage et mise en forme est avantageusement inférieure à 1 heure préférentiellement 30 minutes.

Selon la variation avantageuse, le blister est le conditionnement final de nature chimique de type polypropylène ou polytétrafluoroéthylène.

L'invention va maintenant être illustrée à titre non limitatif par les exemples suivants:

5

#### Exemple n° 1

Un mélange (MD1) composé de 40 % d'eau, de 56 % de Maltodextrine de DE voisin de 19 et 4% d'arôme orange dont la viscosité est voisine de 600 mPa.s est réparti (environ 0,7 à 1 ml) dans des blisters polypropylène .

10

Ces échantillons sont introduits les uns après les autres, dans un four micro-ondes, relié à une pompe à vide et, soumis à différentes conditions opératoires.

Le procédé est ainsi conduit et contrôlé en continu par la maîtrise des niveaux énergétiques appliqués sur l'échantillon, de la température du produit et du niveau de vide appliqués sur l'échantillon.

15

#### Condition opératoire a :

L'échantillon est injecté dans son blister polypropylène puis soumis à un niveau de vide de  $20.10^2$  Pa (20 mbar) et une puissance micro-ondes telle que l'échantillon absorbe environ 11W au cours des 10 minutes du procédé.

20

Dans ces conditions expérimentales (1a), l'échantillon subit très rapidement une expansion non contrôlée et un séchage, conduisant à une forme macroporeuse expansée non isotrope qualifiée de soufflée comme illustré sur la photographie de la Figure 1 avec un facteur d'agrandissement de 4, incompatible avec une utilisation dans le domaine pharmaceutique ou alimentaire.

25

#### Condition opératoire b :

Un nouvel échantillon (0.7 ml) est injecté dans son blister polypropylène et est soumis pendant 15 minutes aux micro-ondes avec un niveau de pression de  $60.10^2$  Pa (60 mbar).

30

Dans ces conditions expérimentales (1b), l'échantillon absorbe entre 3 et 4 W et subit une expansion contrôlée et un séchage, conduisant à une forme expansée microporeuse isotrope de densité voisine de 0.22 et de volume voisin de  $3 \text{ cm}^3$ , en accord avec l'objectif aux plans de la morphologie et du délitement. Un exemple

des formes obtenues dans ces conditions sur la photographie en figure 2 (agrandissement de facteur 4).

En effet, les échantillons fabriqués selon ces conditions expérimentales présentent des délitements de 30 secondes dans un verre d'eau et de l'ordre d'une  
5 dizaine de seconde en bouche.

Condition opératoire c :

Un nouvel échantillon (1c) est injecté dans son blister polypropylène et est soumis pendant 20 minutes, à une exposition de puissance telle qu'il absorbe 2.5 W  
10 et un niveau de vide de  $90.10^2$  Pa (90 mbar).

Dans ces conditions expérimentales (1c), l'échantillon subit une expansion contrôlée et un séchage, conduisant à une forme expansée microporeuse isotrope de densité voisine de 0.22 en accord avec l'objectif aux plans de la morphologie et du délitement.

15 En effet les échantillons fabriqués selon ces conditions expérimentales présentent des délitements de 30 secondes dans un verre d'eau et de l'ordre d'une dizaine de secondes en bouche.

Condition opératoire d :

20 Un nouvel échantillon (1d) est injecté dans son blister polypropylène et est soumis pendant 15 minutes, à une exposition de puissance telle qu'il absorbe environ 3.5 W et un niveau de vide de  $90.10^2$  Pa (90 mbar) pendant 5 minutes puis  $60.10^2$  Pa (60 mbar) pendant 10 minutes.

25 Dans ces conditions expérimentales (1d), l'échantillon subit une expansion contrôlée et un séchage, conduisant à une forme expansée microporeuse isotrope de densité voisine de 0.2 en accord avec l'objectif aux plans de la morphologie et du délitement.

30 En effet les échantillons fabriqués selon ces conditions expérimentales présentent des délitements de 35 secondes dans 100 ml d'eau et de l'ordre d'une dizaine de seconde en bouche.

Cet exemple illustre parfaitement l'invention au plan de son procédé en ce sens qu'une même formule de base, soumise à différentes conditions de séchage micro-ondes sous vide aboutie à des formes expansées microporeuses isotropes à



dissolution rapide de porosité et régularité dimensionnelle totalement différentes et maîtrisables.

En effet, le procédé de séchage selon l'invention permet de façon surprenante par un choix et un suivi judicieux des conditions opératoires niveau de vide et température du produit de gérer le séchage, la création de porosité et la mise en forme du produit fini.

Dans les exemples présentés la source d'énergie diélectrique est le micro-ondes mais pour des raisons de compatibilité (dégradabilité, réactivité diélectrique) à la formulation ou de nécessités industrielles (rapidité du procédé ou choix technologiques), ce mode d'apport énergétique peut être éventuellement et avantageusement remplacé par les hautes fréquences.

### Exemples n° 2

Exemple 2a : Une forme expansée microporeuse isotrope contenant 490 mg de maltodextrine (DE 19), 10 mg d'arôme orange et 100 mg de phloroglucinol dihydraté est obtenu après avoir soumis un mélange pâteux de viscosité voisine de 3000 mPa.s aux conditions expérimentales préalablement décrites (1b).

La forme expansée microporeuse isotrope obtenue de densité voisine de 0.21 et de volume 2.80 cm<sup>3</sup> présente des caractéristiques de délitement et de forme en accord avec les objectifs (32 secondes) comme illustré sur la figure 3 (photographie avec facteur de grossissement de 5.5).

Exemple 2b : Une forme de même composition mais présentant un taux d'expansion non contrôlé ainsi qu'une structure expansée microporeuse très hétérogène est obtenue en soumettant le même mélange à des conditions de pression de 30.10<sup>2</sup> Pa (30 mbar) et une puissance absorbée de 4W. Cette forme bien qu'en accord avec l'objectif de délitement (30 secondes environ) n'est pas en accord avec les objectifs de forme vu l'irrégularité de la surface et du réseau interne obtenus.

### Exemple n° 3

Une forme expansée microporeuse isotrope contenant 588 mg de maltodextrine (DE 19), 10 mg d'arôme menthe et 100 mg de phloroglucinol est

obtenue en soumettant un mélange de viscosité voisine de 3000 mPa.s aux conditions préalablement décrites (1b).

La forme expansée microporeuse isotrope présente un taux d'expansion contrôlé (volume final de  $2.75 \text{ cm}^3$ ) une densité voisine de 0.21 et se délite en environ 30 secondes dans 100 ml d'eau et de l'ordre d'une dizaine de seconde en bouche.

#### Exemple n° 4

Une forme expansée microporeuse isotrope contenant 572 mg de maltodextrine (DE 19), 10 mg d'arôme menthe, 10 mg de xylitol et 100 mg de phloroglucinol est obtenu en soumettant un mélange de viscosité voisine de 3100 mPa.s aux conditions préalablement décrites (1b).

La forme expansée microporeuse isotrope obtenue en accord avec les objectifs présente un taux d'expansion (volume final de  $2.95 \text{ cm}^3$ ) une densité voisine de 0.22 et se délite en environ 32 secondes dans 100 ml d'eau et quasiment instantanément dans la bouche.

#### Exemple n° 5

Une forme expansée microporeuse isotrope contenant 455 mg de maltodextrine (DE 19), 102 mg de PVP type Kollidon 12PF, 20 mg d'arôme menthe naturel, 20 mg de xylitol et 100 mg de phloroglucinol est obtenue en soumettant un mélange de viscosité voisine de 3000 mPa.s aux conditions préalablement décrites (1b).

La forme obtenue en accord avec les objectifs présente un taux d'expansion (volume final de  $2.75 \text{ cm}^3$  une densité voisine de 0.2, se délite en environ 30s dans 100 ml d'eau et instantanément au contact de la muqueuse buccale.

#### Exemples 6

Exemple 6a : Une forme expansée microporeuse isotrope de composition suivante 515 mg de Maltodextrine (DE 19) et 85 mg de milnacipran est obtenue après avoir soumis au procédé un mélange de viscosité voisine de 2800 mPa.s dans les conditions décrites à l'exemple 1b.

Cette forme expansée microporeuse isotrope présente une densité voisine de 0.25 et se délite 30 secondes dans 100 ml d'eau et instantanément au contact de la muqueuse buccale.

Exemple 6b : Un mélange de même composition soumis aux mêmes conditions de puissance énergétique mais à des niveaux de pression inférieurs de l'ordre de  $40 \cdot 10^2$  Pa (40 mbar) présente une structure poreuse expansée de forme et de taille non contrôlées comme illustrée sur la photographie de la figure 4 avec un grossissement de 4 non compatible avec une utilisation dans le domaine pharmaceutique.

10

### Exemples 7

Exemple 7a : Une forme pharmaceutique expansée microporeuse isotrope de composition 515 mg de maltodextrine (DE 19), 85 mg de piroxicam est obtenue, après avoir introduit dans un blister polypropylène un mélange de viscosité voisine de 3500 mPa.s. Ce mélange est soumis dans le four micro-ondes sous vide aux conditions suivantes : 3.3 W absorbée par échantillon et un niveau de vide de  $70 \cdot 10^2$  Pa (70 mbar) pendant 10 minutes.

Dans ces conditions expérimentales (7a), les échantillons présentent une structure conforme à l'objectif avec un taux d'expansion voisin de 3.5 et un délitement de 35 secondes dans 100 ml d'eau et instantanément au contact de la muqueuse buccale.

Exemple 7b : Dans des conditions expérimentales différentes à savoir de 8W absorbée par échantillon et un niveau de vide de  $30 \cdot 10^2$  Pa (30 mbar) pendant 7 minutes, la forme obtenue de même composition bien que conforme aux objectifs en terme de délitement ne convient pas en terme de forme.

### Exemple n° 8

Une forme pharmaceutique expansée microporeuse isotrope de composition 515 mg de maltodextrine (DE 19), 85 mg de dompéridone en accord avec les objectifs selon l'invention est obtenue, après avoir introduit dans un blister polypropylène un mélange de viscosité voisine de 3500 mPa.s. Ce mélange est soumis dans le four micro-ondes sous vide aux conditions suivantes : 3W absorbée par échantillon et un niveau de vide de  $65 \cdot 10^2$  Pa (65 mbar) pendant 10 min.

30

Exemple n° 9

Une forme pharmaceutique expansée microporeuse isotrope de composition 100 mg de maltodextrine (DE 19), 650 mg de mannitol et 50 mg de piroxicam est obtenus après avoir soumis au procédé de séchage (entre  $90.10^2$  et  $500.10^2$  Pa (90 et 500 mbar) pendant 0.5 h) une composition pâteuse de viscosité 2000 mPa.s. Dans ces conditions opératoires judicieusement choisies, la forme obtenue présente des caractéristiques morphologiques de délitement et en accord avec les objectifs.

Exemple n° 10

Dans des conditions expérimentales décrites à l'exemple 1b, il a été possible d'obtenir des formes pharmaceutiques expansées microporeuses isotropes à délitement instantané de composition 100 mg de phloroglucinol, 40 mg de caséinate de sodium, 20 mg de xylitol et 400 mg de mannitol.

Exemple n° 11

De façon similaire, des formes pharmaceutiques de la composition suivante à savoir 100 mg de phloroglucinol, 50 mg de chitosan et 400 mg de maltodextrine de DE voisin de 19 ont pu être obtenues. Ces formes présentent des caractéristiques morphologiques et de délitement en accord avec les objectifs.

Exemple n° 12

Des mélanges à base uniquement de maltodextrine ou de sirop de glucose de degré Dextrose équivalent différents (6,14,21,34) aromatisés soit à l'aide d'arôme orange, menthe ou d'extrait de café et contenant initialement 30 à 40 % d'eau, ont permis après avoir été soumis aux micro-ondes sous vide ( $90.10^2$  à  $500.10^2$  Pa (90 à 500 mbar) pendant 0.5 h) l'obtention de formes poreuses expansées, instantanément soluble dans l'eau et accord avec l'objectif au plan de la forme. Ces compositions monodoses expansées microporeuses isotropes peuvent être facilement utilisables comme boissons rafraîchissantes.

Exemple 13

Des formes expansées microporeuses isotropes contenant 500 mg de lactose, 40 mg de Maltodextrine (DE 19) et 50 mg de piroxicam ont été obtenues en

—soumettant un mélange de teneur en eau initiale de l'ordre de 20 % (p/p) à une modulation des conditions expérimentales, en diminuant notamment la puissance micro-onde transmise à l'échantillon et en travaillant à des pressions comprises entre  $100.10^2$  et  $500.10^2$  (100 et 500 mbar) pendant 0,5 heure.

- 5 Ces formes présentent après exposition au traitement de l'invention une teneur en eau inférieur à 1% de la masse totale.

Ces formes expansées microporeuses isotropes présentent un temps de délitement en accord avec l'objectif.

#### 10 Exemple 14

Des formes expansées microporeuses isotropes contenant 500 mg de lactose, 30 mg de carboxyméthylcellulose sodique (basse viscosité) et 10 mg de piroxicam ont été obtenus en soumettant aux conditions expérimentales 13 un mélange de teneur en eau initiale de l'ordre de 30 % (p/p).

- 15 Ces formes présentent après exposition au traitement de l'invention une teneur en eau inférieur à 1% de la masse totale.

Ces formes expansées microporeuses isotropes présentent un temps de délitement en accord avec l'objectif.

#### 20 Exemple 15

Des formes expansées microporeuses isotropes contenant 500 mg de lactose, 10 mg de gomme xanthane + 60 mg de maltodextrine de DE 34 et 10 mg de piroxicam ont été obtenues en soumettant aux conditions expérimentales 13 un mélange de teneur en eau initiale de l'ordre de 30 % (p/p).

- 25 Ces formes présentent après exposition au traitement de l'invention une teneur en eau inférieur à 1% de la masse totale.

Ces formes microporeuses présentent un temps de délitement en accord avec l'objectif.

## REVENDECATIONS

1. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, comprenant 1 % à 50 % en poids d'un ou plusieurs principe(s) actif(s), 50 % à 99 % en poids d'un support comprenant un ou plusieurs polymères, éventuellement un ou plusieurs diluant(s) et éventuellement un ou plusieurs additif(s), notamment arôme ou colorant, ladite composition étant caractérisée en ce qu'elle présente une structure expansée microporeuse isotrope à dissolution rapide et les polymères étant choisis dans le groupe constitué par les polymères d'origine végétale, éventuellement en combinaison avec les polymères d'origine animale ou les polymères de synthèse, et ledit support étant tel que le ou les polymère(s) liants sont présents dans la composition dans une proportion supérieure ou égale à 1% (p/p) et plus particulièrement comprise entre 6 % et 98 % (p/p).

2. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, à dissolution rapide selon la revendication 1, caractérisée en ce que le polymère d'origine végétale est choisi parmi les polysaccharides obtenus par hydrolyse chimique ou enzymatique de l'amidon modifié chimiquement, les polymères de type cellulosique chimiquement modifiés ou les polymères de type gomme ou leurs mélanges.

3. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, à dissolution rapide selon la revendication 2, caractérisée en ce que le polysaccharide est choisi parmi les maltodextrines ou sirops de glucose, les glycolates sodique d'amidon ou leurs mélanges.

4. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, à dissolution rapide selon la revendication 3, caractérisée en ce que le polymère d'origine végétale est choisi parmi les maltodextrines ou sirops de glucose de degrés dextrose équivalent (DE) compris entre 3 et 50 et préférentiellement entre 6 et 34 ou leurs mélanges.

5. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon la revendication 2, caractérisée en ce que le polymère d'origine végétale de type cellulosique est choisi parmi la carboxyméthylcellulose sodique basse ou moyenne viscosité, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose ou leurs mélanges.

- 6. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide la revendication 2, caractérisée en ce que le polymère d'origine végétale est de type gomme guar, arabique, xanthane, pectine et alginates ou leurs mélanges.
- 5 7. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, à dissolution rapide selon la revendication 1, caractérisée en ce que le polymère de synthèse est la polyvinylpyrrolidone.
8. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, à dissolution rapide selon la revendication 1, caractérisée en ce que  
10 le polymère d'origine animale est choisi parmi les caséinates, le chitosan et leurs dérivés d'hydrolyse solubles à l'eau, la gélatine, le collagène, l'acide chondroïtique sulfate et leurs hydrolysats ou leurs mélanges.
9. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon l'une des  
15 revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit ou lesdits polymères sont présents dans la formulation à un pourcentage au moins égal à 1% et particulièrement 6 et 98%, et compatible avec une viscosité comprise entre 100 mPa.s et 100 000 mPa.s.
10. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique  
20 ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon la revendication 9, caractérisée en ce que ledit ou lesdits polymères sont présents dans la formulation à un pourcentage au moins égal à 1 % et particulièrement 6 à 98 %, et compatible avec une viscosité comprise entre 100 et 50 000 mPa.s.
11. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique  
25 ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le diluant optionnel est choisi parmi le mannitol, le saccharose, le lactose, le fructose, le sorbitol, le xylitol, le maltitol et le phosphate dicalcique dihydraté.
12. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique  
30 ou cosmétique microporeuse expansée isotrope à dissolution rapide selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la densité est inférieure à 0.9 g/cm<sup>3</sup>.

13. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope à dissolution rapide selon la revendication 12, caractérisée en ce que la densité est comprise entre 0.2 et 0.7 g/cm<sup>3</sup>.

5 14. Composition à un usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, à dissolution rapide selon d'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle présente un temps de délitement inférieur à 1 minute préférentiellement 30 secondes dans les conditions d'utilisation au contact direct d'une muqueuse notamment de la muqueuse buccale ou dans un volume  
10 adapté d'eau.

15 15. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope à dissolution rapide selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le ou les principes actifs dans la matrice microporeuse expansée isotrope sont à l'état dissous ou dispersés ou sous  
15 formes pelliculées.

16. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon la revendication 15, caractérisée en ce que le ou les principes actifs sont choisis, à titre non limitatif, parmi les analgésiques, les anti-migraineux, les analgésiques  
20 antipyrétiques et/ou anti-inflammatoires, les anesthésiques locaux, les anti-angineux, les antispasmodiques anti-cholinergiques, les anti-sécrétoires, les myorelaxants, les antinauséux, les vasodilatateurs centraux et périphériques.

17. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon  
25 la revendication 16, caractérisée en ce que le principe actif est choisi dans le groupe constitué par le Milnacipran, le piroxicam, le phloroglucinol, la dompéridone.

18. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le conditionnement final servant  
30 d'élément de moulage est de type polypropylène.



19. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon l'une des revendications 1 à 17, caractérisée en ce que le conditionnement final est de type polytétrafluoroéthylène (ex : Téflon®).

5           20. Procédé de préparation d'une composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, à dissolution rapide selon l'une des revendications 1 à 19, caractérisé en ce que l'on homogénéise une formulation pâteuse comprenant un ou plusieurs principes actifs, un ou plusieurs polymères, éventuellement un ou plusieurs additifs et un ou plusieurs diluants, on l'injecte dans  
10 un élément de moulage, puis en ce que l'on sèche et moule simultanément par un procédé de type micro-ondes sous-vide ou hautes fréquences sous vide, pour donner naissance à une structure expansée microporeuse isotrope, notamment de masse volumique inférieure à  $0,9 \text{ g/cm}^3$ .

21. Procédé de préparation d'une composition à usage pharmaceutique ou  
15 alimentaire à dissolution rapide selon la revendication 20, caractérisé en ce que le séchage-moulage est tel que le niveau de vide utilisé est compris de  $30 \text{ à } 700 \cdot 10^2 \text{ Pa}$  et préférentiellement compris entre  $60 \text{ et } 500 \cdot 10^2 \text{ Pa}$  ( $30 \text{ à } 700 \text{ mbar}$  et préférentiellement compris entre  $60 \text{ et } 500 \text{ mbar}$ ) pour donner naissance à une structure expansée microporeuse isotrope de forme régulière, notamment de masse  
20 volumique inférieure à  $0,9 \text{ g/cm}^3$ .

22. Procédé de préparation d'une composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope à dissolution rapide selon les revendications 20 ou 21, caractérisé en ce que la formulation pâteuse obtenue par homogénéisation présente une viscosité comprise  
25 entre  $100 \text{ mPa.s}$  et  $100\,000 \text{ mPa.s}$ , préférentiellement entre  $100 \text{ et } 50\,000 \text{ mPa.s}$ , puis injection ou extrusion de cette masse dans le conditionnement final.

23. Procédé de préparation d'une composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope à dissolution rapide selon l'une des revendications 20 à 22, caractérisé en ce que les  
30 températures pendant la phase de séchage et mise en forme sont comprises entre  $25^\circ\text{C}$  et  $80^\circ\text{C}$  évitant de ce fait la dégradation des principes actifs thermolabiles.

24. Procédé de préparation d'une composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope à dissolution rapide selon l'une des revendications 20 à 23, caractérisé en ce que la durée des opérations de séchage et mise en forme sont simultanées et sont

5 inférieures à 1 heure préférentiellement 30 minutes.

25. Procédé de préparation d'une composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope à dissolution rapide selon l'une des revendications 20 à 24, caractérisé en ce que l'élément dans lequel s'effectue le séchage-moulage simultané est le

10 conditionnement final.

26. Procédé de préparation d'une composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon l'une des revendications 20 à 25, caractérisé en ce que le procédé d'obtention est effectué en continu.

**ORIGINAL**



la phénylbutazone et le ténoxicam. Comme anesthésiques locaux, on cite la lidocaïne et la tétracaïne. Comme anti-angineux on cite l'isosorbide 5-mononitrate, la molsidomine. Comme antispasmodiques anti-cholinergiques, on cite la métoclopramide, le lopéramide, la mébévérine, la papavérine, la trimébutine.

5 Comme anti-sécrétoires, on cite la cimétidine, la ranitidine. Comme myorelaxants, on cite le diazépam, le progabide, le dantrolène, le méphénésine, le baclofène, les antiulcéreux (au sens large), les antihypertenseurs, les inhibiteurs enzyme de conversion, les antagonistes angiotensine II, les antagonistes du calcium  $\beta$ -

10 bloquants, les vasodilatateurs périphériques centraux, les vasodilatateurs coronariens, les antiarthmiques, les antiagrégants plaquettaires, les antibiotiques, les corticoïdes oraux, les antimigraineux, les antipsychotiques, les hypnotiques, les sédatifs et les antinauséux.

Le polymère selon l'invention, doit répondre à deux conditions souvent contradictoires, à savoir d'une part son caractère liant lui permettant d'être extrudé

15 ou injecté puis mis en forme et, d'autre part sa capacité de délitement instantané après avoir été soumis au procédé de séchage-formage (ou mise en forme).

Les propriétés physico-chimiques, la concentration particulière peu élevée pour des formes à délitement rapide du ou des polymères matriciels ainsi que les conditions de séchage-formage (ou mise en forme) sont des critères importants car

20 ils influencent fortement la porosité et la mise en forme par expansion de la forme et donc la vitesse de délitement, imposant donc un choix rigoureux de ces polymères au plan de la structure chimique et de la masse moléculaire mais également, un contrôle précis des paramètres de vides et d'énergie thermique utilisés, pour la mise en œuvre de l'invention.

25 En effet, certains polymères, par leur caractère hydrophobe trop accentué, ne pourront convenir car quelle que soit leur masse moléculaire, ils ne pourront être dispersés et formulés en milieu aqueux dans une gamme de viscosité permettant leur répartition par injection ou extrusion. D'autres polymères hydrophiles de poids moléculaire trop élevé ou trop sensible à une élévation de température ne permettent

30 pas non plus d'atteindre l'objectif selon l'invention.

A l'inverse le mauvais contrôle des conditions opératoires de séchage-formage (ou mise en forme) (vide, énergie thermique, durée) conduit selon la

6. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide la revendication 2, caractérisée en ce que le polymère d'origine végétale est de type gomme guar, arabique, xanthane, pectine et alginates ou leurs mélanges.
- 5 7. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, à dissolution rapide selon la revendication 1, caractérisée en ce que le polymère de synthèse est la polyvinylpyrrolidone.
8. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, à dissolution rapide selon la revendication 1, caractérisée en ce que  
10 le polymère d'origine animale est choisi parmi les caséinates sodiques, le chitosan et leurs dérivés d'hydrolyse solubles à l'eau, la gélatine, le collagène, l'acide chondroïtique sulfate et leurs hydrolysats ou leurs mélanges.
9. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon l'une des  
15 revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit ou lesdits polymères sont présents dans la formulation à un pourcentage au moins égal à 1% (p/p) et plus particulièrement entre 6 % et 98% (p/p), et compatible avec une viscosité comprise entre 100 mPa.s et 100 000 mPa.s.
10. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique  
20 ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon la revendication 9, caractérisée en ce que ledit ou lesdits polymères sont présents dans la formulation à un pourcentage au moins égal à 1 % (p/p) et plus particulièrement entre 6 et 98 % (p/p), et compatible avec une viscosité comprise entre 100 et 50 000 mPa.s.
- 25 11. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le diluant optionnel est choisi parmi le mannitol, le saccharose, le lactose, le fructose, le sorbitol, le xylitol, le maltitol et le phosphate dicalcique dihydraté.
- 30 12. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope à dissolution rapide selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la densité est inférieure à 0.9 g/cm<sup>3</sup>.

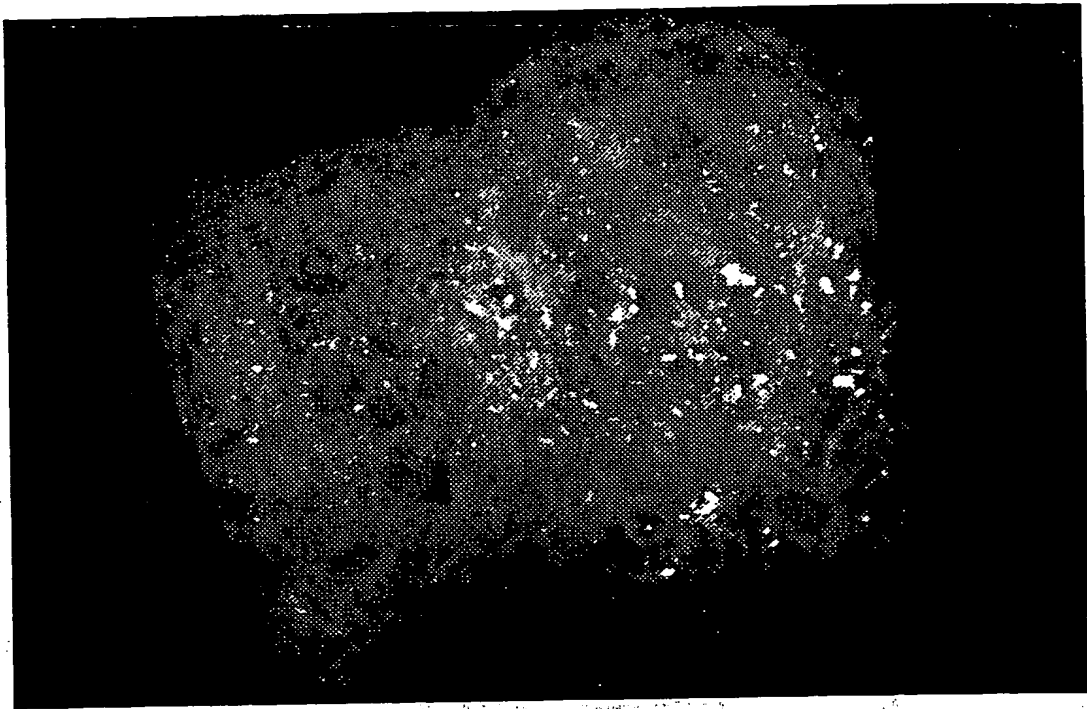


FIG. 1

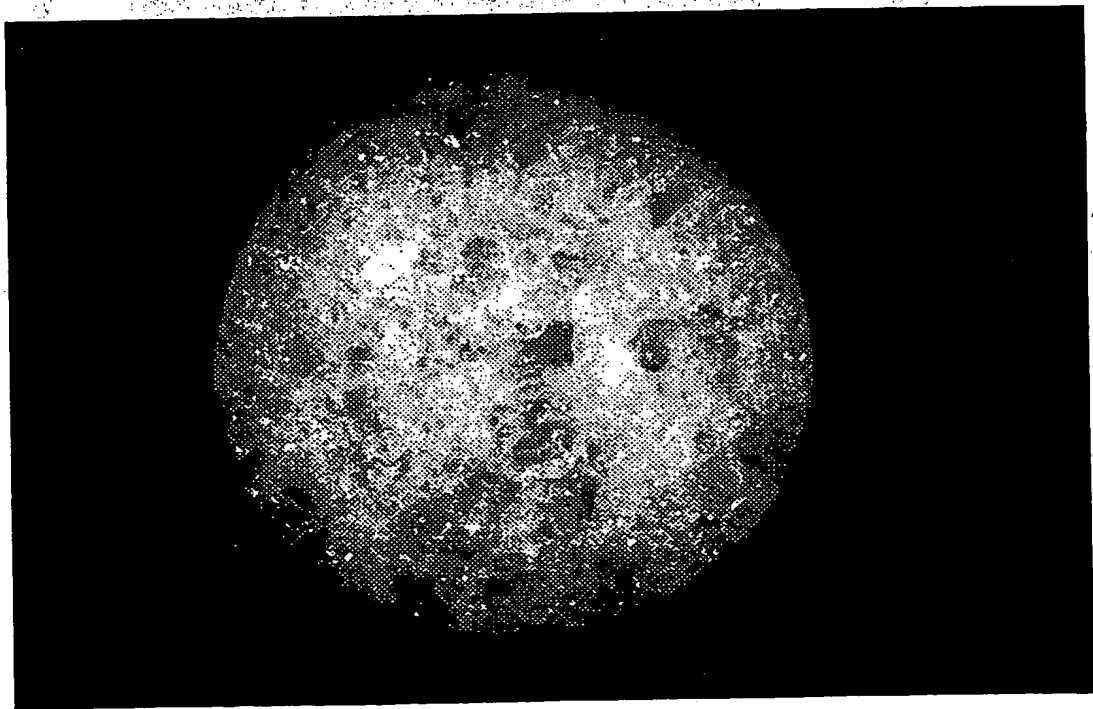


FIG. 2

CABINET REGIMBEAU  
ORIGINAL

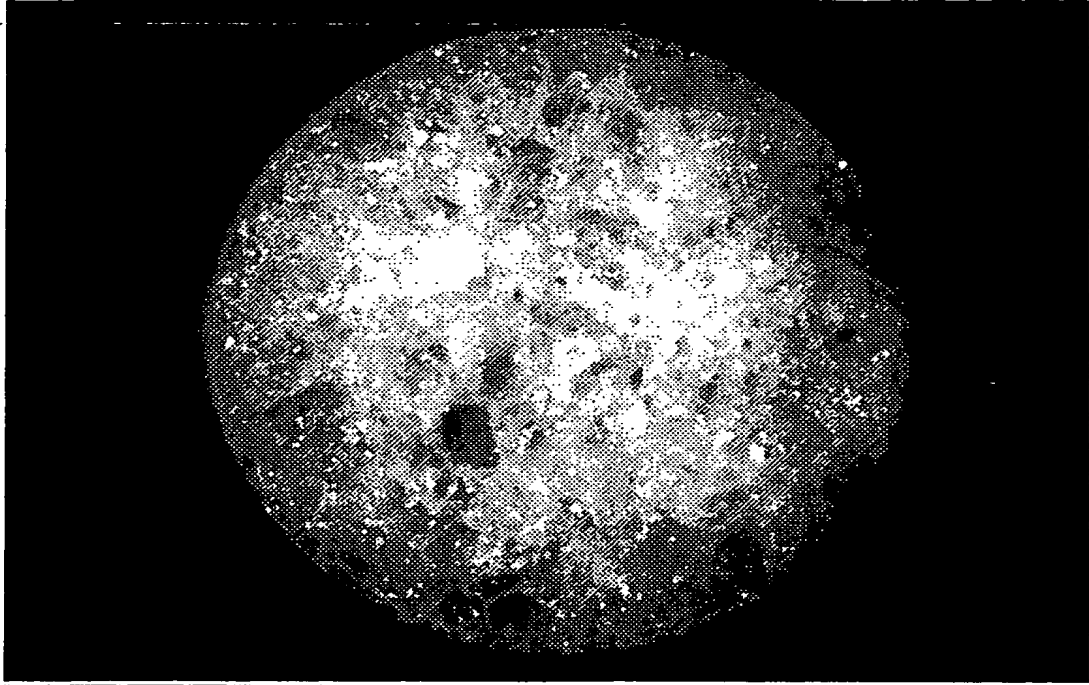


FIG. 3

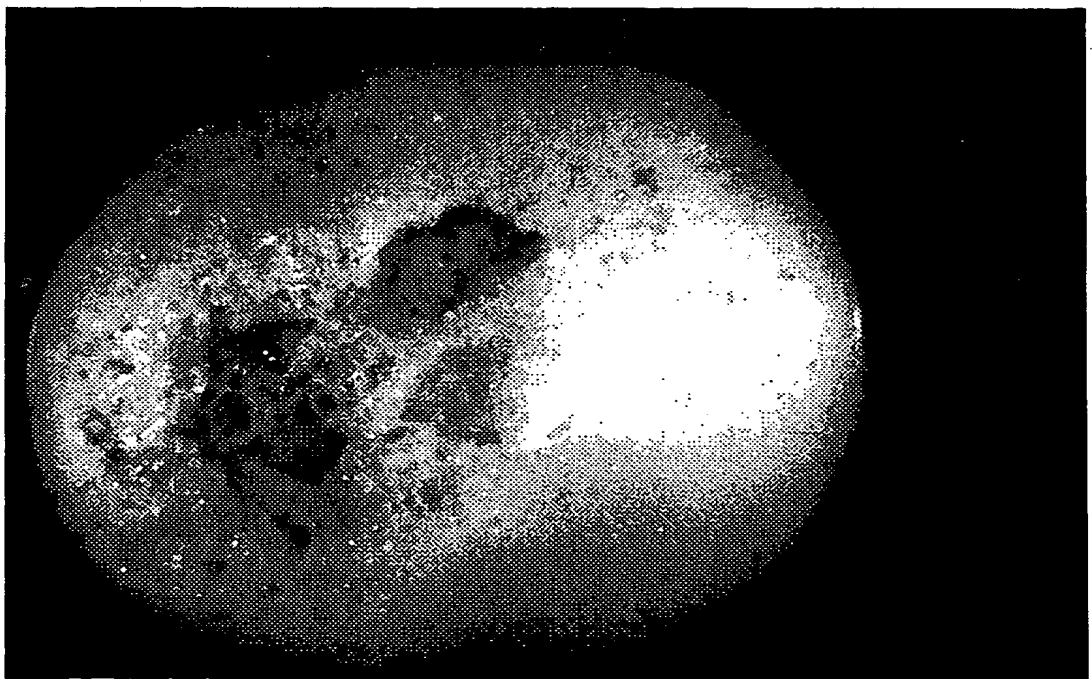


FIG. 4

ORIGINAL